

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-176049

(43) 公開日 平成9年(1997)7月8日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/32			A 6 1 K 47/32	N
9/06			9/06	B
9/70	3 3 7		9/70	3 3 7
	3 6 3			3 6 3
31/165			31/165	

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-299624

(22) 出願日 平成8年(1996)10月24日

(31) 優先権主張番号 特願平7-299163

(32) 優先日 平7(1995)10月24日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000102980

リンテック株式会社

東京都板橋区本町23番23号

(72) 発明者 鈴木 栄次

神奈川県平塚市徳延114 徳延ハイツ

(72) 発明者 岡部 秀晃

神奈川県茅ヶ崎市菱沼2-2-2

(72) 発明者 小暮 正男

埼玉県北足立郡上町新宿1-199-4

(72) 発明者 齋藤 隆則

埼玉県三郷市さつき平2-2-2 604号

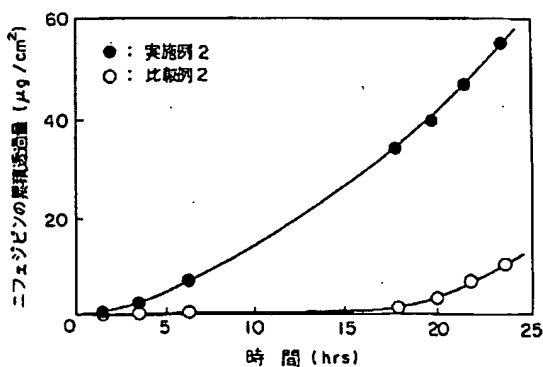
(74) 代理人 弁理士 内山 充

(54) 【発明の名称】 ゲル製剤組成物及びゲル製剤

(57) 【要約】

【課題】製剤中の薬理活性物質の皮膚透過量が多く、経皮吸収性に優れたゲル製剤組成物及びゲル製剤を提供する。

【解決手段】カルボキシル基を有するモノマー単位10～90重量%と共重合可能な他のビニル系モノマー単位90～10重量%とからなる親水性共重合体、多価アルコール及び薬理活性物質を含み、該親水性共重合体を架橋せしめたことを特徴とするゲル製剤組成物。



【特許請求の範囲】

【請求項1】カルボキシル基を有するモノマー単位10～90重量%と共重合可能な他のビニル系モノマー単位90～10重量%とからなる親水性共重合体、多価アルコール及び薬理活性物質を含み、該親水性共重合体を架橋せしめたことを特徴とするゲル製剤組成物。

【請求項2】カルボキシル基を有するモノマーが、アクリル酸又はメタクリル酸である請求項1記載のゲル製剤組成物。

【請求項3】薬理活性物質が、プロゲステロン、エストラジオール、テストステロン、ビンドロール、クロニジン、リドカイン及びニフェジピンからなる群より選ばれる1種以上の物質である請求項1又は請求項2記載のゲル製剤組成物。

【請求項4】支持基体に、請求項1、請求項2又は請求項3記載のゲル製剤組成物からなる層を積層したことを特徴とするゲル製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ゲル製剤組成物及びゲル製剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、薬理活性物質の皮膚透過量が多く、経皮吸収性に優れた新規なゲル製剤組成物及びゲル製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】経皮吸収型製剤は、経口や注射による薬物投与と比較して、腸・肝臓での一次代謝の回避、副作用の軽減、作用の持続化などの多くの利点を有する。皮膚に接触した薬理活性物質が皮膚内に入り、さらに血管内に吸収される経路には、表皮と、毛嚢・汗腺があるとされている。しかしながら、毛嚢・汗腺ルートの有効面積は0.1%程であると言われ、適用初期においてはその寄与率が高いものの、経時により寄与率が低下し、表皮が主な吸収経路となる。正常皮膚では角質層に皮膚吸収に対する阻止作用があり、多くの薬理活性物質において、経皮吸収によって得られる血中薬理活性物質濃度は有効治療域に達せず、治療効果が得られないという問題がある。従来の経皮吸収型製剤であるマトリックス型製剤は、ポリマー中に薬理活性物質を分散・溶解した製剤であって、薬理活性物質を高濃度に溶解することができず、薬理活性物質の経皮吸収性が悪い。薬理活性物質の経皮吸収を改善するために密封包帯法(ODT)が広く用いられているが、なお満足すべき結果が得られるに至っていない。このため、薬理活性物質の経皮吸収速度の大きい経皮吸収型製剤が強く求められている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、製剤中の薬理活性物質の皮膚透過量が多く、経皮吸収性に優れたゲル製剤組成物及びゲル製剤を提供することを目的としてなされたものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、特定構造の親水性共重合体、多価アルコール及び薬理活性物質を含み、親水性共重合体を架橋せしめた組成物から優れた経皮吸収性を有するゲル製剤が得られることを見いだし、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、(1)カルボキシル基を有するモノマー単位10～90重量%と共重合可能な他のビニル系モノマー単位90～10重量%とからなる親水性共重合体、多価アルコール及び薬理活性物質を含み、該親水性共重合体を架橋せしめたことを特徴とするゲル製剤組成物、

(2)カルボキシル基を有するモノマーが、アクリル酸又はメタクリル酸である第(1)項記載のゲル製剤組成物、(3)薬理活性物質が、プロゲステロン、エストラジオール、テストステロン、ビンドロール、クロニジン、リドカイン及びニフェジピンからなる群より選ばれる1種以上の物質である第(1)項又は第(2)項記載のゲル製剤組成物、及び、(4)支持基体に、第(1)項、第(2)項又は第(3)項記載のゲル製剤組成物からなる層を積層したことを特徴とするゲル製剤、を提供するものである。さらに、本発明の好ましい態様として、(5)多価アルコールの含有量が、親水性共重合体100重量部当たり50～500重量部である第(1)項、第(2)項又は第(3)項記載のゲル製剤組成物、(6)薬理活性物質の配合量が、親水性共重合体100重量部当たり5～100重量部である第(1)項、第(2)項、第(3)項又は第(5)項記載のゲル製剤組成物、(7)親水性共重合体が有するカルボキシル基との反応により架橋を生成する多官能性化合物により架橋する第(1)項、第(2)項、第(3)項、第(5)項又は第(6)項記載のゲル製剤組成物、(8)経皮吸収助剤を添加した第(1)項、第(2)項、第(3)項、第(5)項、第(6)項又は第(7)項記載のゲル製剤組成物、及び、(9)支持基体に、第(5)項、第(6)項、第(7)項又は第(8)項記載のゲル製剤組成物からなる層を積層したことを特徴とするゲル製剤、を挙げることができる。

【0005】

【発明の実施の形態】本発明に使用するカルボキシル基を有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸、(無水)マレイン酸、フマル酸、(無水)イタコン酸などを挙げることができる。これらの中で、アクリル酸、メタクリル酸を用いることが特に好ましい。本発明に用いる親水性共重合体において、カルボキシル基を有するモノマー単位の含有率は10～90重量%であり、好ましくは15～70重量%である。カルボキシル基を有するモノマー単位の含有率が10重量%未満であると、多価アルコール含有時に皮膚に対する接着性が不足するおそれがある。カルボキシル基を有するモノマー単位の含有率が90重量%を超えると、薬理活性物質のポリマーへの溶解性が不十分となり、薬理活性物質の吸収量の低

下や、持続的な経皮吸収が得られないおそれがある。カルボキシル基を有するモノマーと共重合可能な他のビニル系モノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸エチル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸-2-エチルヘキシル、(メタ)アクリル酸ドデシル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシブチル、(メタ)アクリル酸アミノエチル、(メタ)アクリル酸アミノプロピル、(メタ)アクリル酸アミノブチルなどの(メタ)アクリル酸エステル、スチレン、 α -メチルスチレン、 p -メチルスチレンなどの芳香族ビニルモノマー、ビニルメチルエーテル、ビニルエチルエーテル、ビニルプロピルエーテル、ビニルブチルエーテルなどのビニルエーテル、ビニルピロリドン、ビニルイミダゾールなどのビニル複素環化合物などを挙げることができる。これらのビニル系モノマーは、単独で又は2種以上を組み合わせ用いることができる。本発明組成物に使用する親水性共重合体の製造方法には特に制限はなく、例えば、ラジカル溶液重合法を好ましく用いることができる。具体的には、適当な有機溶媒に、カルボキシル基を有するモノマー及び共重合可能な他のビニル系モノマーを溶解し、雰囲気を不活性ガスで置換し、重合開始剤を添加して、好ましくは50~80℃の範囲の温度において、5~40時間程度重合させることにより、親水性共重合体溶液を得ることができる。重合開始剤としては、例えば、ベンゾイルパーオキシドやクメンヒドロパーオキシドなどの有機過酸化物、あるいは2,2'-アゾビスイソブチロニトリルなどのアゾ化合物などを用いることができる。

【0006】本発明のゲル製剤組成物は、多価アルコールを含有する。多価アルコールとは、同一分子内にヒドロキシル基を2個以上有する化合物であり、このような化合物としては、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、グリセリン、トリメチロールアプロパン、ペンタエリスリトール、アラビトール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジペンタエリスリトール、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどを挙げることができる。本発明組成物において、これらの多価アルコールは、1種を単独で用いることができ、2種以上を組み合わせ用いることができる。ゲル製剤組成物において、多価アルコールは架橋した親水性共重合体を膨潤させ、薬理活性物質の溶解性及び活動度を増大させるため、薬理活性物質の経皮吸収性が向上するものと考えられる。本発明組成物において、多価アルコールの配合量は、親水性共重合体100重量部当たり50~500重量部であることが好ましく、100~400重量部であることがより好ましい。多価アルコールの配合量が、親水性共重合体100

重量部当たり50重量部未満であると、十分な経皮吸収性が発現しないおそれがある。多価アルコールの配合量が、親水性共重合体100重量部当たり500重量部を超えると、基材の機械的強度が低下するおそれがある。本発明のゲル製剤組成物には、薬理活性物質を配合する。配合する薬理活性物質に特に制限はなく、例えば、プロゲステロン、エストラジオール、テストステロンのようなホルモン薬、ビンドロール、クロニジンのような抗高血圧薬、リドカイン、プリロカインのような局所麻酔薬、ニフェジピンのような冠状血管拡張薬などを挙げることができる。本発明組成物において、薬理活性物質の配合量は、親水性共重合体100重量部当たり5~100重量部であることが好ましく、20~70重量部であることがより好ましい。薬理活性物質の配合量が、親水性共重合体100重量部当たり5重量部未満であると、十分な経皮吸収性が発現しないおそれがある。薬理活性物質の配合量が、親水性共重合体100重量部当たり100重量部を超えると、均一な組成物とすることが困難となるおそれがある。

【0007】本発明のゲル製剤組成物においては、親水性共重合体を架橋せしめる。親水性共重合体の架橋方法には特に制限はなく、例えば、架橋剤の配合により、あるいは高エネルギー線の放射により架橋することができる。これらの架橋方法のうち、親水性共重合体が有するカルボキシル基との反応により架橋を生成する多官能性化合物を特に好適に使用することができる。このような多官能性化合物としては、例えば、多官能エポキシ化合物、多価金属イオン、キレート化合物などを挙げることができる。また、ヒドロキシル基含有共重合体を調製し、多官能イソシアナート化合物を用いて架橋後、多価アルコールを含浸させることもできる。本発明のゲル製剤組成物においては、必要に応じて、経皮吸収助剤を添加することができる。このような経皮吸収助剤としては、例えば、リモネン、メントール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ラウリルアルコール、ベンジルアルコール、オレイン酸、サリチル酸、ステアリン酸-n-ブチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、N,N-ジエチル-m-トルアミド、N-メチルピロリドン、N-エチルピロリドン、ヒアルロン酸、クロタミトンを挙げることができる。さらに、必要に応じて、防腐剤、酸化防止剤、pH調整剤、無機充填剤などを添加することができる。本発明のゲル製剤は、支持基体上にゲル製剤組成物からなる層を形成せしめる。支持基体の材質としては、多価アルコール及び薬理活性物質に対してバリアー性を有する基材に、多孔質基材を貼合した複合基材を好適に使用することができる。バリアー性基材に多孔質基材を貼合することにより、親水性共重合体と多孔質基材とのからみ合いが生じ、ゲル製剤組成物からなる層の剥離を防止することができる。バリアー性基材

と多孔質基材との貼合は、接着剤や粘着剤を用いて行うことができ、あるいは、ヒートシールなどにより行うことができる。バリアー性基材としては、例えば、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリプロピレンなどの合成樹脂からなるシートやフィルム、合成紙などを用いることができる。一方、多孔質基材としては、例えば、不織布、織布、絹布などを用いることができる。

【0008】本発明のゲル製剤を製造する方法には特に制限はなく、例えば、親水性共重合体溶液、薬理活性物質及び架橋剤を混合して支持基体上に塗布、乾燥し、加熱処理により架橋せしめたのち、さらに多価アルコールを塗布し、2工程でゲル製剤組成物からなる層を形成することができる。あるいは、親水性共重合体溶液、多価アルコール、薬理活性物質及び架橋剤を混合して支持基体上に塗布、乾燥し、加熱処理により架橋して1工程でゲル製剤組成物からなる層を形成することができる。本発明のゲル製剤は、必要に応じて表面に剥離用フィルムを貼合することができる。使用する剥離用フィルムには特に制限はなく、例えば、片面剥離処理したポリエステルフィルムなどを好適に使用することができる。剥離用フィルムを貼り合わせた場合には、使用の際に剥離用フィルムを剥がし、ゲル製剤のゲル面を皮膚に貼付する。本発明のゲル製剤は、経皮吸収性に優れ、貼付することにより急速に薬理活性物質が経皮的に吸収される。図1は、本発明のゲル製剤の一態様の断面図である。バリアー性基材1に粘着剤層2を介して多孔質基材3が貼付された支持基体上に、ゲル製剤組成物からなる層4が設けられ、さらにその上に剥離用フィルム5が貼合されている。

【0009】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

調製例1（親水性共重合体の重合）

アクリル酸メチル48g、アクリル酸エチル30g、アクリル酸20g及びアクリル酸-2-ヒドロキシエチル2gを、酢酸エチル93gとメチルエチルケトン93gとの混合溶媒に溶解し、さらに、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル0.57gを添加したのち、窒素雰囲気下55℃にて24時間重合を行い、親水性共重合体溶液Aを調製した。

調製例2（親水性共重合体の重合）

アクリル酸メチル42.5g、アクリル酸エチル42.5g及びアクリル酸15gを用い、調製例1と同様の方法で、親水性共重合体溶液Bを調製した。

調製例3（親水性共重合体の重合）

アクリル酸50g、無水マレイン酸10g、アクリル酸メチル20g、アクリル酸エチル20g、メタノール250gの混合溶液に、ベンゾイルパーオキシド0.3g

を加え、窒素雰囲気下70℃にて10時間重合を行い、親水性共重合体溶液Cを得た。

調製例4（親水性共重合体の重合）

アクリル酸80g、アクリル酸メチル20g、水50gの混合溶液に、重合開始剤として過硫酸カリウム0.02gを加え、水150gを入れた反応容器中に連続的に滴下させ、85℃にて5時間反応させた。滴下終了後3時間85℃にて重合を進行させ、親水性共重合体溶液Dを得た。

調製例5（親水性共重合体の調製）

ビニルメチルエーテル-無水マレイン酸共重合体[VE MA-A106、ダイセル化学工業(株)製、ビニルメチルエーテル37.2重量%、無水マレイン酸62.8重量%]20gをエタノール80g中に分散させ、塩酸数滴を加え、70℃にて約6時間反応を行い、親水性共重合体溶液Eを得た。

調製例6（親水性共重合体の調製）

ビニルメチルエーテル-無水マレイン酸共重合体[VE MA-A106、ダイセル化学工業(株)製、ビニルメチルエーテル37.2重量%、無水マレイン酸62.8重量%]20gをメタノール80g中に分散させ、塩酸数滴を加え、70℃にて約6時間反応を行い、親水性共重合体溶液Fを得た。

調製例7（親水性共重合体の調製）

ビニルメチルエーテル-無水マレイン酸共重合体[VE MA-A106、ダイセル化学工業(株)製、ビニルメチルエーテル37.2重量%、無水マレイン酸62.8重量%]20gを水80g中に分散させ、塩酸数滴を加え、70℃にて約10時間反応を行い、親水性共重合体溶液Gを得た。

調製例8（親水性共重合体の調製）

スチレン-無水マレイン酸共重合体[SMA-1000A、Elf Atochem North America, Inc. 製、スチレン51.5重量%、無水マレイン酸48.5重量%]20gをエタノール80g中に分散させ、リン酸数滴を加え、70℃にて約10時間反応を行い、親水性共重合体溶液Hを得た。

調製例9（親水性共重合体の調製）

スチレン-無水マレイン酸共重合体[SMA-1000A、Elf Atochem North America, Inc. 製、スチレン51.5重量%、無水マレイン酸48.5重量%]20gを水80g中に分散させ、リン酸数滴を加え、90℃にて約8時間反応を行い、親水性共重合体溶液Iを得た。

調製例10（支持基体の作製）

厚さ16μmのポリエステルフィルム上に、アクリル系粘着剤溶液を乾燥後の厚みが5μmとなるように塗布し、乾燥し、架橋させたのち、坪量30g/m²の不織布をラミネートして、支持基体を作製した。

実施例1

親水性共重合体溶液A 100 gに、プロゲステロン17.5 g及び多官能イソシアナート〔コロネートシ、日本ポリウレタン(株)製〕0.1 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に、乾燥後の塗布量が 50 g/m^2 となるように塗布、乾燥し、架橋させた。次に、このようにして得られた塗工面に、マイヤーバーを用いてプロピレングリコールを塗布量が 50 g/m^2 となるように塗布し、さらにこの上に片面剥離処理した厚さ $38 \mu\text{m}$ のポリエステルフィルムを貼合してゲル製剤を作製した。

実施例2

実施例1におけるプロゲステロンの代わりに、薬理活性物質としてニフェジピンを用いた以外は、実施例1と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例3

実施例1におけるプロゲステロンの代わりに、薬理活性物質としてテストステロンを用い、多官能イソシアナートの代わりに、多官能エポキシ系架橋剤〔E-A-X、綜研化学(株)製〕1.0 gを用いた以外は、実施例1と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例4

実施例1におけるプロピレングリコールの代わりに、多価アルコールとしてポリプロピレングリコール(分子量400)を用いた以外は、実施例1と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例5

親水性共重合体溶液B 100 gに、ビンドロール17.5 g、プロピレングリコール105 g及び多官能エポキシ系架橋剤〔E-A-X、綜研化学(株)製〕2.0 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に乾燥後の塗布量が 75 g/m^2 となるように塗布、乾燥し、架橋させた。さらに、この上に片面剥離処理した厚さ $38 \mu\text{m}$ のポリエステルフィルムを貼合してゲル製剤を作製した。

実施例6

実施例5におけるプロピレングリコールの代わりに、多価アルコールとしてポリエチレングリコール(分子量約400)を用いた以外は、実施例5と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例7

実施例1におけるプロゲステロンの添加量を、17.5 gの代わりに5.0 gとした以外は、実施例1と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例8

実施例1におけるプロゲステロンの添加量を、17.5 gの代わりに24.5 gとした以外は、実施例1と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例9

親水性共重合体溶液C 100 gに、クロニジン30 g、プロピレングリコール100 g、ミリスチン酸イソプロ

ピル5 g、エチレングリコールジグリシジルエーテル0.1 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に乾燥後の塗布量が 50 g/m^2 となる様に塗布、乾燥し、架橋させた。さらに、この上に片面剥離処理した厚さ $38 \mu\text{m}$ のポリエステルフィルムを貼合してゲル製剤を作製した。

実施例10

実施例9における親水性共重合体溶液Cの代わりに、親水性共重合体溶液Dを用い、クロニジンの代わりに、薬理活性物質としてリドカインを用いた以外は、実施例9と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例11

実施例9における親水性共重合体溶液Cの代わりに、親水性共重合体溶液Eを用い、クロニジンの代わりに、薬理活性物質としてエストラジオールを用いた以外は、実施例9と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例12

親水性共重合体溶液E 100 gに、テストステロン10 g及び多官能エポキシ系架橋剤〔E-A-X、綜研化学(株)製〕0.5 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に、乾燥後の塗布量が 50 g/m^2 となるように塗布、乾燥し、架橋させた。次に、このようにして得られた塗工面に、マイヤーバーを用いてプロピレングリコールを塗布量が 50 g/m^2 となるように塗布し、さらにこの上に片面剥離処理した厚さ $38 \mu\text{m}$ のポリエステルフィルムを貼合してゲル製剤を作製した。

実施例13

実施例12における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Fを用いた以外は、実施例12と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例14

実施例12における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Gを用いた以外は、実施例12と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例15

実施例12における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Hを用いた以外は、実施例12と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

実施例16

実施例12における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Iを用いた以外は、実施例12と全く同じ操作によりゲル製剤を作製した。

比較例1

親水性共重合体溶液A 100 gに、プロゲステロン17.5 g及び多官能イソシアナート〔コロネートシ、日本ポリウレタン(株)製〕0.1 gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に、乾燥後の塗布量が 50 g/m^2 となるように塗布、乾燥し、架橋させた。次に、この上に片面剥離処理した厚さ $38 \mu\text{m}$ のポ

リエステルフィルムを貼合してマトリックス型製剤を作製した。

比較例2

比較例1におけるプロゲステロンの代わりに、薬理活性物質としてニフェジピンを用いた以外は、比較例1と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例3

比較例1におけるプロゲステロンの代わりに、薬理活性物質としてテストステロンを用い、多官能イソシアナートの代わりに、多官能エポキシ系架橋剤[E-A-X、綜研化学(株)製]1.0gを用いた以外は、比較例1と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例4

比較例3における親水性共重合体溶液Aの代わりに、親水性共重合体溶液Bを用い、テストステロンの代わりに、薬理活性物質としてビンドロールを用いた以外は、比較例3と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例5

アクリル系エマルジョン(ローム&ハース社製、プライマルN-580、固形分50重量%)に、クロニジンを固形分として18.3重量%配合し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に乾燥後の塗布量が 50 g/m^2 になるように塗布、乾燥し、架橋させた。さらに、この上に片面剥離処理した厚さ $38\text{ }\mu\text{m}$ のポリエステルフィルムを貼合してマトリックス型製剤を作製した。

比較例6

比較例5のクロニジンの代わりに、薬理活性物質としてリドカインを固形分として17.8重量%配合した以外は、比較例5と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例7

比較例5のクロニジンの代わりに、薬理活性物質としてエストラジオールを固形分として19.4重量%配合した以外は、比較例5と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例8

アクリル系エマルジョン(ローム&ハース社製、プライマルN-580、固形分50重量%)100gに、プロゲステロン25g、プロピレングリコール105g及び多官能エポキシ系架橋剤[E-A-X、綜研化学(株)製]2.0gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に、乾燥後の塗布量が 50 g/m^2 になる様に塗布、乾燥し、この上に片面剥離処理した厚さ $38\text{ }\mu\text{m}$ のポリエステルフィルムを貼合してマトリックス型製剤を作製した。

比較例9

親水性共重合体溶液E100gに、テストステロン10g及び多官能エポキシ系架橋剤[E-A-X、綜研化学

(株)製]0.5gを添加し、これを調製例10で作製した支持基体の不織布面に、乾燥後の塗布量が 50 g/m^2 となるように塗布、乾燥し、架橋させた。さらに、この上に片面剥離処理した厚さ $38\text{ }\mu\text{m}$ のポリエステルフィルムを貼合してマトリックス型製剤を作製した。

比較例10

比較例9における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Fを用いた以外は、比較例9と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例11

比較例9における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Gを用いた以外は、比較例9と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例12

比較例9における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Hを用いた以外は、比較例9と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

比較例13

比較例9における親水性共重合体溶液Eの代わりに、親水性共重合体溶液Iを用いた以外は、比較例9と全く同じ操作によりマトリックス型製剤を作製した。

製剤の薬理活性物質の皮膚透過試験は、次の方法で行った。図2は、薬理活性物質の皮膚透過試験に用いた装置の断面図である。水温を 37°C に保った恒温槽6の中に、タテ型フランツ型セル7が設置されている。セルには、透過膜として体重 $150\sim 170\text{ g}$ のウィスター系ラット(オス)のアニマルクリッパーにて除毛した腹部摘出皮膚8が装着され、その皮膚上に、製剤9が貼付されている。透過面積は、 1.76 cm^2 である。透過側10には $\text{pH}7.2$ のリン酸緩衝液を充填し、スターラー11を用いて回転子12により攪拌する。経時的にサンプリングポート13より液をサンプリングし、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)により製剤9からラットの腹部摘出皮膚8を透過し、緩衝液に溶解した薬理活性物質の濃度を定量する。測定は10匹のウィスター系ラットの皮膚を用いて10回繰り返す、その平均値から薬理活性物質の累積透過量を算出する。

評価例1

薬理活性物質としてプロゲステロンを配合した、実施例1、実施例4、実施例7、実施例8及び比較例1の製剤について評価を行った。実施例1のゲル製剤のプロゲステロンの累積透過量は、1.5時間後 $0.0\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ 、3.5時間後 $0.4\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ 、6時間後 $1.8\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ 、17.5時間後 $11.2\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ 、19.5時間後 $12.6\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ 、21.5時間後 $14.0\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ 、23.5時間後 $15.1\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ であった。実施例4のゲル製剤のプロゲステロンの累積透過量は、1.5時間後 $0.4\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ 、3.5時間後 $1.4\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ 、6時間後 $3.9\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ 、17.5時間後 $18.6\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ 、19.5時間後 $21.4\text{ }\mu\text{g/cm}^2$ 、21.5時間後 $23.$

第1表

	薬理活性物質	添加量 (g)	23.5時間後の累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例1	プロゲステロン	17.5	15.1
実施例4	プロゲステロン	17.5	24.9
実施例7	プロゲステロン	5.0	6.9
実施例8	プロゲステロン	24.5	23.9
比較例1	プロゲステロン	17.5	7.4
実施例2	ニフェジピン	17.5	55.1
比較例2	ニフェジピン	17.5	10.1
実施例3	テストステロン	17.5	81.9
比較例3	テストステロン	17.5	6.3
実施例5	ビンドロール	17.5	220
実施例6	ビンドロール	17.5	117
比較例4	ビンドロール	17.5	27

【0011】評価例5

薬理活性物質として、クロニジン、リドカイン、エストラジオール及びプロゲステロンを配合した実施例9～11及び比較例5～8の製剤について評価を行った。適用24時間後の薬理活性物質の累積透過量は、実施例9のゲル製剤のクロニジンが $625\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例10のゲル製剤のリドカインが $2920\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例11のゲル製剤のエストラジオールが $1.2\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、比較例5のマトリックス型製剤のクロニジンが 160μ

g/cm^2 、比較例6のマトリックス型製剤のリドカインが $1350\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。比較例7のマトリックス型製剤については、エストラジオールは検出されなかった。また、比較例8のマトリックス型製剤は、プロピレングリコールが粘着剤表面にブリードし粘着性が損なわれたため評価を行わなかった。評価の結果を、まとめて第2表に示す。

【0012】

【表2】

第2表

	薬理活性物質	24時間後の累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例9	クロニジン	625
比較例5	クロニジン	160
実施例10	リドカイン	2920
比較例6	リドカイン	1350
実施例11	エストラジオール	1.2
比較例7	エストラジオール	検出されず

【0013】第2表の結果から、カルボキシル基を有するモノマー単位60重量%と他の共重合可能なビニル系モノマー単位40重量%からなる親水性共重合体溶液C及びプロピレングリコールを含む組成物より作製された実施例9～11のゲル製剤は、カルボキシル基を有するモノマー単位のないアクリル系エマルジョンを含み多価アルコールを含まない組成物から作製された比較例5～7のマトリックス型製剤に比べて薬理活性物質の皮膚透過性に優れていることが分かる。また、カルボキシル基を有するモノマー単位が10重量%未満の親油性共重合体であるアクリル系エマルジョン及びプロピレングリコールを含む組成物から作製された比較例8の製剤は、プ

ロピレングリコールが粘着剤表面にブリードしたことから、カルボキシル基を有するモノマー単位を有する親水性共重合体を用いて、該親水性共重合体を架橋させることが、安定なゲル製剤を作製するために必要であることが分かる。

評価例6

薬理活性物質として、テストステロンを配合した実施例12～16及び比較例9～13の製剤について評価を行った。適用24時間後の薬理活性物質の累積透過量は、実施例12が $67.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例13が $71.3\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例14が $49.6\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例15が $56.8\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、実施例16が $42.4\mu\text{g}/\text{c}$

m²、比較例9が7.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、比較例10が9.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、比較例11が4.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、比較例12が6.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、比較例13が5.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であつ

た。評価の結果を、まとめて第3表に示す。

【0014】

【表3】

第3表

	親水性共重合体	多価アルコール	24時間後の累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例12	E	プロピレングリコール	67.5
比較例9	E	なし	7.8
実施例13	F	プロピレングリコール	71.3
比較例10	F	なし	9.2
実施例14	G	プロピレングリコール	49.6
比較例11	G	なし	4.1
実施例15	H	プロピレングリコール	56.8
比較例12	H	なし	6.7
実施例16	I	プロピレングリコール	42.4
比較例13	I	なし	5.4

【0015】第3表の結果から、多価アルコールとしてプロピレングリコールを含有する実施例12～16のゲル製剤は、多価アルコールを含まない組成物を用いた比較例9～13のマトリックス製剤より、テストステロンの皮膚透過性に優れていることが分かる。

【0016】

【発明の効果】本発明のゲル製剤組成物及びゲル製剤は、多量の多価アルコールを配合することにより基材中の薬理活性物質の活動度を高め拡散速度を大きくし、薬理活性物質の皮膚透過速度を高めて経皮吸収性を向上することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明のゲル製剤の一態様の断面図である。

【図2】図2は、薬理活性物質の皮膚透過試験に用いた装置の断面図である。

【図3】図3は、プロゲステロンの累積透過量の経時的変化を示すグラフである。

【図4】図4は、ニフェジピンの累積透過量の経時的変

化を示すグラフである。

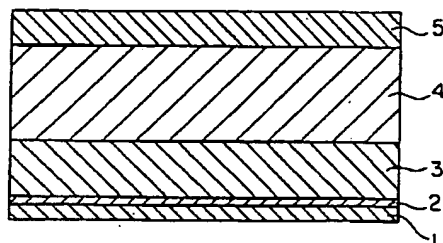
【図5】図5は、テストステロンの累積透過量の経時的変化を示すグラフである。

【図6】図6は、ヒンドロールの累積透過量の経時的変化を示すグラフである。

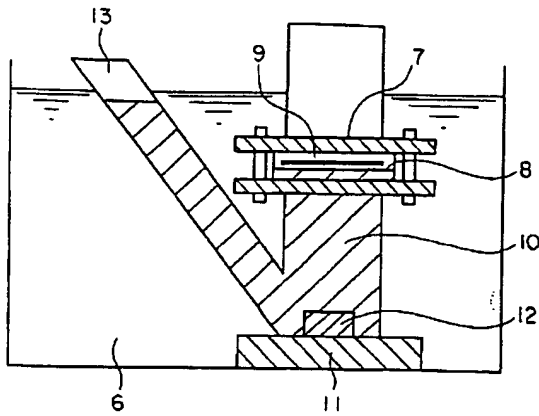
【符号の説明】

- 1 バリアー性基材
- 2 粘着剤層
- 3 多孔質基材
- 4 ゲル製剤組成物からなる層
- 5 剥離用フィルム
- 6 恒温槽
- 7 タテ型フランツ型セル
- 8 ラットの腹部摘出皮膚
- 9 製剤
- 10 透過側
- 11 スターラー
- 12 回転子
- 13 サンプリングポート

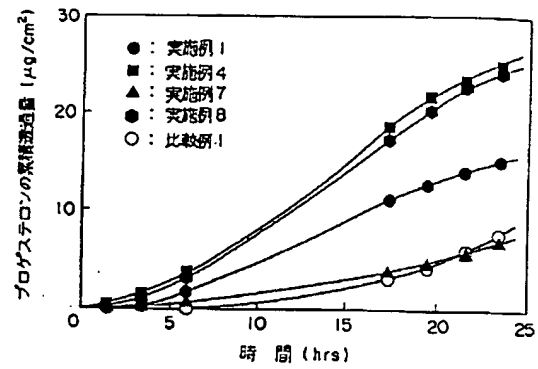
【図1】



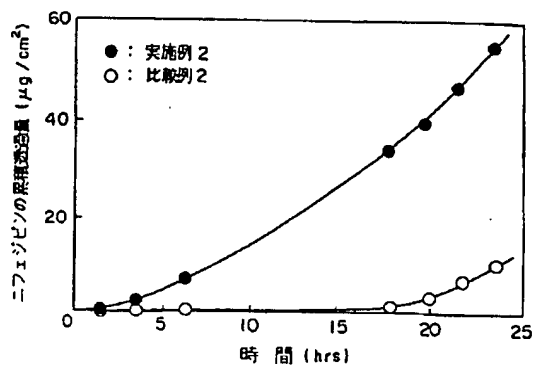
【図2】



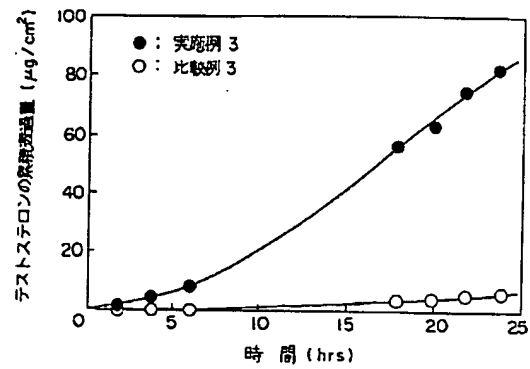
【図3】



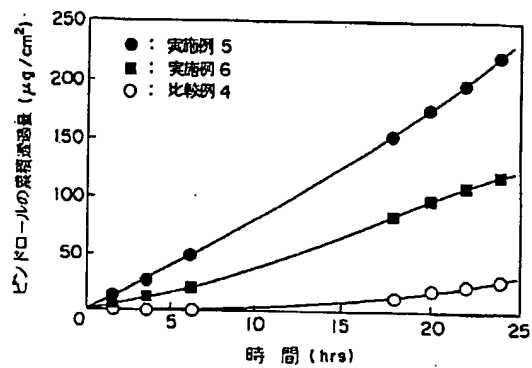
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/40

31/415

31/415

31/455

31/455

31/565

31/565

31/57

31/57

THOMSON
DELPHION

RESEARCH

PRODUCTS

INSIDE DELPHION

[Log Out](#) | [Work Files](#) | [Saved Searches](#) | [My Account](#) | [Products](#)

Search: [Quick/Number](#) [Boolean](#) [Advanced](#) [Derwent](#)

The Delphion Integrated View

Get Now: ☒ PDF | [More choices...](#)

Tools: Add to Work File: [Create new Work](#)

View: [INPADOC](#) | Jump to: [Top](#) Go to: [Derwent](#)
[Email](#)

Title: JP9176049A2: GEL PREPARATION COMPOSITION AND GEL PREP/

Derwent Title: Gel preparative composition - comprises crosslinked hydrophilic copolymer comprising monomer unit containing carboxyl and another vinyl monomer unit, polyhydric alcohol and active substance [\[Derwent Record\]](#)

Country: JP Japan

Kind: A

Inventor: SUZUKI EIJI;
OKABE HIDEAKI;
KOGURE MASAO;
SAITO TAKANORI;

Assignee: LINTEC CORP
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

Published / Filed: 1997-07-08 / 1996-10-24

Application Number: JP1996000299624

IPC Code: [A61K 47/32](#); [A61K 9/06](#); [A61K 9/70](#); [A61K 9/70](#); [A61K 31/165](#);
[A61K 31/40](#); [A61K 31/415](#); [A61K 31/455](#); [A61K 31/565](#); [A61K 31/57](#);

Priority Number: 1995-10- JP1995000299163

Abstract: PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a gel preparation composition which contains a hydrophilic copolymer of a specific structure, a polyhydric alcohol and a physiologically active substance and is prepared by crosslinking its hydrophilic copolymer, thus manifests excellent transdermal absorption.

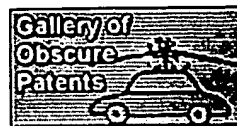
SOLUTION: This composition contains (A) a hydrophilic copolymer comprising (i) 10-90wt.% of a monomer unit bearing a carboxyl group, preferably (meth) acrylic acid and (ii) 90-10wt.% of other copolymerizable monomers, (B) a polyhydric alcohol and (C) a pharmacologically active substance, preferably at least one selected from progesterone, estradiol, testosterone, pindolol, clonidine, lidocaine and nifedipine and the component A is crosslinked. This composition is laminated to give a gel preparation. The amount of the component B is preferably 50-500 pts.wt., more preferably 100-400 pts.wt. per 100 pts.wt. of the component A, while the component C is preferably 5-100 pts.wt., more preferably 20-70 pts.wt.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

Family: None

Other Abstract Info: None





[Nominate](#)



[this for the Gallery...](#)

© 1997-2004 Thomson [Research Subscriptions](#) | [Privacy Policy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#) | [Feedback](#)